



21 Aktenzeichen: 101 18 603.7  
22 Anmeldetag: 12. 4. 2001  
23 Offenlegungstag: 17. 10. 2002

11 Anmelder:

Hausdorf, Gerd, Prof. Dr.med., 30938 Burgwedel,  
DE; Niemeyer, Matthias, Dr.-Ing., 30163 Hannover,  
DE; Heublein, Bernd, 30627 Hannover, DE; Fischer,  
Alfons, 45239 Essen, DE; Meyer, Jörg, 22297  
Hamburg, DE

14 Vertreter:

LENZING GERBER Patentanwälte, 40470  
Düsseldorf

12 Erfinder:

Hausdorf, Gerd, Prof. Dr., 30938 Burgwedel,  
(verstorben), DE; Niemeyer, Matthias, Dr.-Ing.,  
30163 Hannover, DE; Peuster, Matthias, Dr., 30559  
Hannover, DE; Heublein, Bernd, Prof. Dr., 30627  
Hannover, DE

59 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
zu ziehende Druckschriften:

DE 199 50 386 A1  
DE 199 45 049 A1  
DE 198 56 983 A1  
DE 197 31 021 A1  
DE 195 06 188 A1  
DE 296 03 027 U1  
US 58 91 507 A  
US 56 49 977 A  
EP 09 47 204 A2  
WO 98 36 784 A1  
WO 01 49 335 A1  
WO 00 71 052 A1  
WO 00 38 753 A1  
WO 00 32 255 A1

UNGETHÜM, M., WINKLER-GNIEWEK, W.:  
Toxikologie der  
Metalle und Biokompatibilität metallischer  
Implantatwerkstoffe. In: Z. Orthop. 122, 1984,  
S.99-105;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- 24 Biologisch abbaubare medizinische Implantate aus der Kombination von metallischen und nichtmetallischen Werkstoffen
- 57 Die Erfindung betrifft ein biodegradierbares Implantat mit einer Stützstruktur aus einem ersten Werkstoff, ausgewählt aus der Gruppe der Wolfram, Eisen oder Magnesium als Hauptbestandteil enthaltenden Legierungen, vorzugsweise Wolfram, der mittels korrosivem Abbau ganz oder teilweise degradierbar ist. Weil ein zweiter vorzugsweise nichtmetallischer Werkstoff mit dem ersten Werkstoff verbunden ist, kann der zweite Werkstoff während und nach der Degradation des ersten Werkstoffes therapeutische Funktionen übernehmen.

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Implantat mit den Merkmalen des Oberbegriffs des Anspruchs 1.

[0002] Der grundlegende Nutzen durch Korrosion abbaubarer medizinischer und biologischer Implantate ist in der DE 197 31 021 A1 dargelegt, die den gattungsbildenden Stand der Technik darstellt. Fast alle Metalle oder metallischen Legierungen unterliegen korrosiven Prozessen, die von den Umgebungsbedingungen abhängen. Damit Metalle bzw. Metalllegierungen durch Korrosion im Biosystem abgebaut werden können, müssen im entsprechenden biologischen System (menschlicher Organismus, tierischer Organismus, pflanzlicher Organismus, tierisches oder pflanzliches Ökosystem) geeignete Bedingungen herrschen. Besonders günstig ist es, wenn der durch Korrosion bedingte Abbau aufgrund der besonderen Umgebungsbedingungen des biologischen Systems nur dort erfolgt bzw. nur in bestimmten Kompartimenten des Systems wie z. B. im kardiovaskulären System erfolgt.

[0003] Für die Mehrzahl der medizinischen und sonstigen biologischen Anwendungen wird angestrebt, dass der Implantatwerkstoff bzw. das Implantat biologisch weitgehend inert ist bzw. biokompatibel ist. Für ein degradierbares Implantat kann ein derartiges inertes Verhalten jedoch unerwünscht sein, wenn das Implantat z. B. den Verschluss eines Gefäßes oder Defektes im Herzen herbeiführen soll. Wird das Implantat abgebaut ohne zu einer biologischen Reaktion zu führen, bleibt es also vollkommen inert, so kommt es mit dem Abbau des Implantates zur Wiedereröffnung des Gefäßes. Ein derartiges Verhalten wurde für die medizinische Anwendung von Verschlussystemen aus Wolfram (Wolfram-Coils) beobachtet. Wolfram wurde aufgrund seiner hohen Thrombogenität, geringen Gewebereaktion und hohen Korrosionsbeständigkeit ausgewählt. Histologische Untersuchungen im Tiermodell zeigten eine mäßige Gewebereaktion im Sinne einer Fremdkörperreaktion (Zhengsong et al., 1996; Byrne et al., 1997; Mawad et al., 1995; Reul et al., 1997; Pile-Spellman, 1997). Andere Untersuchungen ergaben nur eine geringe Gewebereaktion auf Wolfram(elektroden), die als nicht-toxisch eingruppiert wird (Dymond et al., 1970; Stensaas et al., 1978). Bei der Anwendung als Coil zum Verschluss von Gefäßen beim Menschen fiel eine Korrosion der Wolfram-Coils auf (Moret et al., 1998), die nach 33-45 Monaten radiologisch nachweisbar wurde. Die Wolframspiegel im Blut waren bei den betreffenden Patienten erhöht, ohne dass nachteilige Auswirkungen auftraten.

[0004] Es wird vermutet, dass die Korrosion der Coils zu einer Wiedereröffnung des durch den Coil verschlossenen Gefäßes führt. Ein derartiger Mechanismus wäre nachteilig, weil das Ziel der Coil-Implantation der Verschluss des Gefäßes ist. Die Korrosion der Wolfram-Coils wird deshalb bei Verschlussystemen als nachteilig angesehen. Sie führt zu einem Implantatversagen, denn der ursprüngliche erreichte Zweck des Implantates, der Gefäßverschluss, wird durch die Korrosion wieder zunichte gemacht.

[0005] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es deshalb, ausgehend von einem Implantat mit den Merkmalen des Oberbegriffs des Anspruchs 1 ein medizinisches oder sonstiges biologisches Implantat zu schaffen, das eine metallische, abbaubare Stützstruktur und eine biologisch aktive Komponente aufweist, wobei die aktive Komponente einen therapeutischen Effekt auch nach teilweisem oder vollständigem Abbau der Stützstruktur aufrecht erhält.

[0006] Diese Aufgabe wird von einem Implantat mit den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst.

[0007] Weil das Implantat die Kombination von einem metallischen ersten Werkstoff, ausgewählt aus der Gruppe

der Wolfram, Eisen oder Magnesium als Hauptbestandteil enthaltenden Legierungen, vorzugsweise Wolfram, und einem zweiten vorzugsweise nichtmetallischen Werkstoff aufweist, kann dem ersten Werkstoff eine temporär erforderliche Stützfunktion zukommen, während der zweite Werkstoff eine biologische Reaktion herbeiführt, die zum Gefäßverschluss durch körpereigenes Gewebe führt, der auch dann bestehen bleibt, wenn der erste Werkstoff degradiert ist. Der zweite Werkstoff kann während und nach der Degradation des ersten Werkstoffes therapeutische Funktionen übernehmen, die den ersten Werkstoff ersetzen oder die mit dem ersten Werkstoff nicht erzielbar sind.

[0008] Darüber hinaus kann durch die Wirkung des zweiten Werkstoffes ein biologisches Milieu geschaffen werden, durch das die Korrosion des ersten Werkstoffes günstig beeinflusst wird, also entsprechend den biologischen Anforderungen schneller, langsamer oder mit einer Latenz erfolgt.

[0009] Das Hybridimplantat kann bestehen aus

- Drähnen
- Fasern
- Fäden
- Schäumen
- Röhrchen
- Folien

Beschichtung des Metalls

[0010] Die Verbindung zwischen Material 1 und Material 2 kann mit folgenden Verfahren bewirkt werden:

- Verweben, Spinnen oder Flechten,
- Unwickeln,
- Kleben,
- Thermische Verfahren,
- Fotodynamische Verfahren incl. Laserschweißen,
- Chemische Bindung,
- Beschichtung.

[0011] In besonderen Situationen, wie z. B. bei einer bereits bestehenden Gewebewucherung, kann es wünschenswert sein, wenn im Rahmen der Korrosion aus der Legierung Substanzen freigesetzt werden, die eine lokale Toxizität bewirken und so die Gewebewucherung vermindern können, jedoch durch den Blutstrom so ausgewaschen werden, daß sie zu keiner Toxizität für den Gesamtorganismus (keine systemische, Toxizität) entfalten.

[0012] Folgende Anwendungen kommen in Frage:

- Verschlussysteme: Gefäßembolisation, Coils, Stentschirmen

entsprechend dem derzeitigen technischen Stand, wobei der dauerhafte Verschluss durch eine Fremdkörperreaktion und Ausbildung körpereigenen Bindegewebes sichergestellt ist. Stützsysteme zur Einbringung eines Conduits oder einer Herzklappe oder zur lokalen Medikamentenfreisetzung innerhalb oder außerhalb des Gefäßsystems

Freisetzung von Wirksubstanzen Zellmaterial, genetischer Information aus dem Material selbst oder durch Freisetzung zusätzlich eingebrachter Wirkstoffe aus dem Implantat

[0013] Vorteile dieser Erfindung liegen allgemein in der ausgezeichneten Biokompatibilität von Wolfram und Wolframverbindungen, denn der korrosive Abbau erfolgt im menschlichen Organismus ohne bekannte Nebenwirkungen. Die Korrosion erfolgt unter definierten biologischen Bedingungen, die durch den Zusatz eines zweiten Materials im Sinne eines Hybrides beeinflusst werden können. Schließlich ist das Implantat als Träger für eine lokale Wirkstofffreisetzung geeignet.

[0014] Wolfram ist ein normaler Bestandteil des tierischen und menschlichen Organismus. Es wird resorbiert (ca. 8-13 µg/Tag beim Menschen) und schnell ausgeschieden (ca. 80% innerhalb einer Stunde). Wolfram kann in Konkurrenz zum Molybdän treten und z. B. Molybdän in dem Enzym Xanthin-Oxidase ersetzen. Diese Austausch führt zu ei-

ner verminderten Entstehung von Wasserstoffperoxid (Takeyama et al, 1996). Untersuchungen zum Korrosionsverhalten von Wolfram und Wolfram-Legierungen (Chung et al 1988) zeigen, dass Wolfram-Legierungen mit einem Wolfram-Anteil über 97% (W97) keiner Korrosion in NaCl-Lösungen unterliegen, während Legierungen mit einem geringeren Wolfram-Gehalt (z. B. W90 mit 90% W) stark korrodieren.

**[0015]** Andererseits kann die Korrosion von Implantaten, wie im gattungsbildenden Stand der Technik dargelegt, günstig sein, wenn der Abbau erwünscht ist. Als Lösung der Problematik, dass eine ausgezeichnete Biokompatibilität des abbaubaren metallischen ersten Werkstoffes für Anwendungen, bei denen ein Verschluss erzielt werden soll, nachteilig sein kann, wird der metallische erste Werkstoff mit einem zweiten Werkstoff kombiniert, dessen Aufgabe es allein ist, eine Wiedereröffnung des Gefäßes oder des Gewebedefektes zu verhindern. Geeignete Maßnahmen, eine Wiedereröffnung des Gefäßes oder Gewebedefektes zu verhindern sind:

eine ausgeprägte Entzündungsreaktion  
lokale Toxizität und Zerstörung von Gewebestrukturen  
lokale Apoptoseinduktion  
Schaffung eines Proliferationsreizes durch Wachstumsfaktoren

Wirkung als biologische Matrix

**[0016]** Der Abbau im biologischen System betrifft neben dem menschlichen Organismus, tierischen Organismus auch den pflanzlichen Organismus, sowie tierische oder pflanzliche Ökosysteme,

**[0017]** Der erste Werkstoff besteht aus Strukturmaterialien zum Erreichen der geforderten primären mechanischen Eigenschaften. Hier sind die aus dem gattungsbildenden Stand der Technik bekannten Legierungen jeweils mit den Hauptbestandteilen Wolfram, Eisen oder Magnesium vorteilhaft. Insbesondere Wolfram weist besonders gute biologische Verträglichkeit bei vorteilhafter Abbaurate auf.

**[0018]** Gleichzeitig kann die Korrosion des ersten Werkstoffes für die lokale Freisetzung von Wirksubstanzen, Zellmaterial, genetischer Information aus dem Material selbst oder durch Freisetzung zusätzlich eingebrachter Wirkstoffe aus dem Implantat genutzt werden.

**[0019]** Der zweite Werkstoff ist ausgewählt aus der Materialgruppe, die folgendes umfasst:

Synthetische Polymere (vorzugsweise Polylactide, Polyglycolide, Polyurethane),  
εpsilon-Capronsäure, Polybutyrate,  
Biologische Polymere vorzugsweise auf der Basis von Kollagenen (wie Catgut, porcine small intestine submucosa (SIS), Decatell), Fibrin, Polysaccharide, Mucopolysaccharide, Chondroitinsulfate,  
Copolymere bestehend aus synthetischen und biologischen Komponenten

bimetallische Hybride aus Wolfram in Kombination mit Eisen bzw. Eisenlegierungen oder Zink bzw., Zinklegierungen sowie Kombinationen aus diesen verschiedenen Gruppen (z. B. Polylactide mit Kollagenen).

**[0020]** Im folgenden wird die vorliegende Erfindung anhand von zwei Ausführungsbeispielen beschrieben.

### Beispiel 1

#### Coil

**[0021]** Ein Coil wird in an sich bekannter Weise aus einem Wolframdraht mit einem Wolfrangehalt zwischen 80% und 95% gefertigt. Der Coil wird dann mit einem zweiten Werkstoff in der Weise beschichtet, dass der Wolframdraht als er-

ster Werkstoff von dem umgebenden Milieu nach wie vor zugänglich bleibt, beispielsweise indem eine offenporige Schicht aus Kollagen 2, 4, PU oder Polybutyrat jeweils mit einem Wachstumsfaktor wie PDGF (thrombo + prolif), Kollagen mit Zellen (Fibroblasten, mit FGF stimuliert) aufgetragen wird.

**[0022]** Der Coil wird dann in vivo mittels Korrosion langsam abgebaut, indem der erste Werkstoff degradiert. Der zweite Werkstoff verschleißt währenddessen das behandelte Gefäß durch induziertes Gewebewachstum und sorgt so dafür, dass auch nach vollständigem Abbau des ersten Werkstoffes kein Implantatversagen vorliegt.

### Beispiel 2

#### Schirm-Cardioseal-System

**[0023]** Ein Schirm von der Bauart eines Cardioseal-Systems (Doppelschirmchen) wird hergestellt aus einem ersten Werkstoff (Wolframlegierung wie oben in Beispiel 1) als Stützstruktur und bespannt mit einem zweiten Werkstoff, in diesem Beispiel mit porcine small intestine submucosa (SIS) und einem damit verbundenen Wirkstoff platelated derived growth factor (PDGF).

**[0024]** Der Schirm wird eingesetzt und verschleißt zunächst den behandelten Ductus rein mechanisch. Mit der Zeit induziert der zweite Werkstoff ein Gewebewachstum, dass ebenfalls zum Verschluss führt, während wie oben beschrieben die aus dem ersten Werkstoff gefertigte Stützstruktur degradiert. Der Wegfall der Stützfunktion des ersten Werkstoffes führt dabei nicht zu einem Implantatversagen.

**[0025]** Bei beiden Ausführungsbeispielen kann beispielsweise der Effekt erzielt werden, dass ein entsprechendes bei sehr jungen Patienten eingesetztes Implantat nach wenigen Wochen seine Stützfunktion verliert und mechanisch instabil wird. Die Funktion bleibt durch das induzierte Gewebewachstum jedoch voll erhalten. Da die behandelten Organe oder Gefäße bei jungen Patienten noch wachsen, wird auf diese Weise verhindert, dass die nicht mitwachsenden metallischen Anteile aufgrund ihrer relativ zum Organ oder Gefäß abnehmenden Größe zu Problemen führen. Während konventionelle Implantate sich schlimmstenfalls verlagern können, ist dies bei erfindungsgemäßen Implantaten ausgeschlossen.

### Literatur

- A disturbing finding. Int. Neuroradiol. 4:337-340 (1998)
- Bul N et al, On the mechanism for improved passivation by additions of tungsten to austenitic steels, Corrosion 39: 491-496 (1983)
- Byrne et al, The nature of thrombosis induced by platinum and tungsten coils in saccular aneurysms. AJNR-19: 29-33 (1997)
- Chung JG et al. Stress corrosion cracking behaviour of tungsten heavy alloys in sodium chloride solution. Corrosion 44: 435-442 (1988)
- Reul J et al. Corrosion of tungsten spirals. Intervent. Neuroradiol. 4: 341-342 (1998)
- Reul et al-Long-term angiographic and histopathologic findings in experimental aneurysms of the carotid bifurcation embolized with platinum and tungsten coils. AJNR, 18: 35-42 (1997)
- Weill A et al. "Corrosion" of tungsten spirals.
- Yanamoto A et al. Cytotoxicity evaluation of 43 metal salts using murine fibroblasts and osteoblastic cells. J Biomed Mater Res 39: 331-340 (1998)

## Patentansprüche

1. Biodegradierbares Implantat mit einer Stützstruktur  
aus einem ersten Werkstoff, ausgewählt aus der Gruppe  
der Wolfram, Eisen oder Magnesium als Hauptbe- 5  
standteil enthaltenden Legierungen, vorzugsweise  
Wolfram, der mittels korrosivem Abbau ganz oder teil-  
weise degradierbar ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass  
ein zweiter vorzugsweise nichtmetallischen Werkstoff  
mit dem ersten Werkstoff verbunden ist. 10
2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeich-  
net, daß der zweite Werkstoff geeignet ist, eine biologi-  
sche Reaktion herbeizuführen, die zu einem Wachstum  
von körpereigenem Gewebe führt.
3. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprü- 15  
che, dadurch gekennzeichnet, daß der erste Werkstoff  
in der Form von Draht, Fasern, Fäden, Schaum, Röhr-  
chen und/oder Folien vorliegt.
4. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprü- 20  
che, dadurch gekennzeichnet, daß der erste Werkstoff  
und der zweite Werkstoff derart miteinander verbinden  
sind, dass beide Werkstoffe gleichzeitig für ein umge-  
bendes biologisches Milieu zugänglich sind.
5. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprü- 25  
che, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung des  
ersten Werkstoffs mit dem zweiten Werkstoff nach we-  
nigstens einem der folgenden Verfahren erfolgt:  
Verweben, Spinnen oder Flechten,  
Umwickeln, 30  
Kleben,  
Thermische Verfahren,  
Fotodynamische Verfahren incl. Laserschweißen,  
Chemische Bindung,  
Beschichtung.
6. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprü- 35  
che, dadurch gekennzeichnet, daß der zweite Werkstoff  
ist ausgewählt aus der Materialgruppe, die folgendes  
umfasst:  
Synthetische Polymere (vorzugsweise Polylactide, Po- 40  
lyglycolide, Polyurethane),  
epsilon-Capronsäure, Polybutyrate,  
Biologische Polymere vorzugsweise auf der Basis von  
Kollagenen (wie Catgut, porcine small intestine sub-  
mucosa (SIS), Decatel), Fibrin, Polysaccharide, Muco- 45  
polysaccharide, Chondroitinsulfate,  
Copolymere bestehend aus synthetischen und biologi-  
schen Komponenten  
bimetallische Hybride aus Wolfram in Kombination  
mit Eisen bzw. Eisenlegierungen oder Zink bzw., Zin- 50  
klegierungen  
sowie Kombinationen aus diesen verschiedenen Grup-  
pen (z. B. Polylactide mit Kollagenen).

55

60

65



Europäisches  
Patentamt  
European Patent  
Office  
Office européen  
des brevets

Description of DE10118603	Print	Copy	Contact Us	Close
---------------------------	-------	------	------------	-------

## Result Page

Notice: This translation is produced by an automated process; it is intended only to make the technical content of the original document sufficiently clear in the target language. This service is not a replacement for professional translation services. The esp@cenet® Terms and Conditions of use are also applicable to the use of the translation tool and the results derived therefrom.

The instant invention concerns an implant with the features of the preamble of Claim 1.

The basic use by corrosion of degradable medical and biological implants is in the DE 197 31 021 A1 stated, which represent the generic state of the art. Nearly all metals or metallic alloys are subject to corrosive processes, which depend on the site conditions. Thus metals and/or. Metal alloys by corrosion in the bio system degraded to become to be able, must prevail to suitable conditions in the corresponding biological system (human organism, animal organism, vegetable organism, animal or vegetable ecological system). Particularly favorable is it, if the degradation due to the special site conditions of the biological system only there made, conditional by corrosion, and/or. only in certain Kompartimenten of the system such as z. B. in the cardiovascular system made,

For the plurality of the medical and other biological applications desired becomes that the implant material and/or. the implant biological to a large extent inert is and/or, biocompatible is, for a degradierbares implant can a such inert behavior however undesirable be, if the implant z. B. the closure of a vessel or a defect in the heart to cause is, the implant degraded without to a biological reaction will lead, remains it thus perfect inert, then it comes with the degradation of the implant to the reopening of the vessel. A such behavior became observed for the medical application of closure systems from tungsten (tungsten Coils). Tungsten became selected due to its high Thrombogenität, small fabric reaction and high corrosion resistance. Histological examinations in the animal model a shown moderate fabric reaction in the sense of a foreign body reaction (Zhengsong et al., 1996; Byrne et al., 1997; Mawad et al., 1995; Reul et al., 1997; Pile Spellman, 1997). Other examinations resulted in only a small fabric reaction to tungsten (electrodes), those than non-toxic in-grouped become (Dymond et al., 1970, Stensaas et al., 1978). With the application as Coil to the closure of vessels with the humans a corrosion of the tungsten Coils fell on (Moret et al., 1998), which became radiologically more detectable after 33-45 months. The tungsten mirrors in the blood were increased with the respective patients, without adverse effects arose.

▲ top

It becomes suspected that the corrosion of the Coils leads to a reopening by the Coil of the sealed vessel. A such mechanism would be adverse, because the object of the Coil implantation is the closure of the vessel. The corrosion of the tungsten Coils becomes therefore with closure systems as adverse considered. It leads to an implant failure, because the original achieved purpose of the implant, the container catch, becomes again destroyed made by the corrosion.

Object of the instant invention is it therefore to create on the basis of an implant with the features of the preamble of Claim 1 a medical or other biological implant a metallic, degradable support structure and a biological active component exhibits, whereby the active component receives a therapeutic effect also after partial or complete degradation of the support structure upright.

This object becomes 1 dissolved of an implant with the features of the claim.

Because the implant exhibits the combination of a metallic first material, selected from the group of the tungsten, irons or magnesium as main constituent contained alloys, preferably tungsten, and second preferably non-metallic materials, a temporary required supporting function can come to the first material, while the second material causes a biological reaction, which leads to the container catch by body-own tissues, which remains existing also if the first material is degrading. The second material can take over therapeutic functions, which replace the first material during and after the degradation of the first material or which with the first material are not more achievable.

Beyond that a biological environment provided can become, becomes favorable affected by which the corrosion of the first material, thus the corresponding biological requirements rapid, slow or made with a latency by the effect of the second material.

The hybrid implant can consist of

- Wires
- Fibers
- Threads
- Foams
- Tube
- Films
- Coating of the metal

The connection between material 1 and material 2 can become with the subsequent methods effected:

- Woven, spiders or lichens,
- Tape,
- Stick,
- Thermal methods,
- Photodynamic methods inclusive. Laser welding,
- Chemical bond,
- Coating.

In special situations, like z. B. during an already existing fabric rampant growth, it can be desirable, if become released in the frame of the corrosion from the alloy substances, which can cause a local toxicity and decrease so fabric rampant growth, however by the blood flow are in such a way washed that it to no toxicity for the entire organism (no systemic, toxicity) to unfold.

The subsequent applications come into question:

Closure systems: Gefäßembolisation, Coils, Schirmchen the corresponding current technical conditions, whereby the durable closure is assured by a foreign body reaction and a formation of body-own connective tissue.

Supporting systems to the introduction of a Conduits or an heart valve or for local medicine release within or outside of the vascular system

Release of active substances cell material, genetic information from the material or by release of additional introduced active agents from the implant

Advantages of this invention are appropriate for general in the excellent biocompatibility of tungsten and tungsten connections, because the corrosive degradation made in the human organism without known side effects. The corrosion made bottom defined biological conditions, which by the addition of a second material in the sense of an hybrid one affected to become to be able. Finally the implant is suitable as wearers for a local active substance release.

Tungsten is a normal component of the animal and human organism. (8-13  $\mu\text{g}/\text{Tag}$  with the humans) and rapid excreted is absorbed (approx. 80% within an hour). Tungsten can step z into competition to the molybdenum and. B. Molybdenum in the enzyme xanthin oxidase replace. This exchange leads to a reduced generation of hydrogen peroxide (Takeyama et al., 1996). Examinations to the corrosion behavior of tungsten and Wolfram-Legierungen (Chung et al. 1988) show that Wolfram-Legierungen with a tungsten portion over 97% (W97) were not subject to corrosion in NaCl solution, during alloys with a smaller tungsten content (z. B. W90 with 90% W) strong corroded.

On the other hand the corrosion of implants, like in the genericformed state of the art stated, can be favorable, if the degradation is desired. When solution problem that an excellent biocompatibility of the degradable metallic first material for applications, with which a closure is to become achieved can be adverse, becomes the metallic first material with a second material combined, whose object is it alone to prevent a reopening of the vessel or the fabric defect. Suitable means to prevent a reopening of the vessel or fabric defect are:

- a pronounced inflammatory response
- local toxicity and destruction of tissue structures
- local Apoptoseinduktion
- Provision of a pro running ration attraction by growth factors
- Effect as biological matrix

The degradation in the biological system concerns animal organism also the vegetable organism, as well as animal or vegetable ecological systems beside the human organism,

The first material consists of structure materials for reaching the required primary mechanical properties. Here the alloys known from the genericformed state of the art are favourable with the main constituents tungsten, irons or magnesium in each case. In particular tungsten exhibits particularly good biological compatibility with favourable dismantling rate.

Simultaneous one can become the corrosion of the first material for the local release of active substances, cell material, genetic information from the material or by release of additional introduced active agents from the implant used.

The second material is selected from the materials group, which covers the subsequent:

- Synthetic polymers (preferably polylactides, Polyglycolide, polyurethanes),
- Epsilon caproic acid, Polybutyrate,
- Biological polymers preferably on the base of collagens (like Catgut, porcine small intestine submucosa (SIS), Decatel), fibrin, polysaccharides, Mucopolysaccharide, chondroitin sulfates,
- Copolymers existing from synthetic and biological components
- bimetallic hybrid from tungsten in combination with irons and/or. Iron alloys or zinc and/or, zinc alloys as well as combinations from these various groups (z. B. Polylactides with collagens).

In the following the instant invention becomes described on the basis two embodiments.

#### Example 1

##### Coil

A Coil becomes in actual known manner from a tungsten wire with a tungsten content between 80% and 95% made. The Coil will then with a second material in the manner coated that the tungsten wire remains still accessible as the first material by the surrounding environment, for example by an open-porous layer from collagen 2-4, PU or Polybutyrate in each case with a growth factor such as PDGF (thrombo + per-ran), collagen with cells (fibroblasts, with FGF stimulated) applied becomes.

The Coil becomes then in vivo degraded slow by means of corrosion, as the first material degraded. The second material locks meanwhile the treated vessel by induced fabric growth and ensures in such a way for the fact that also after complete degradation of the first material no implant failure is present.

#### Example 2

##### Screen Cardioseal system

A screen of the type of a Cardioseal system (Doppelschirmchen) manufactured from a first material (Wolframlegierung like above in example 1) as support structure and covered with a second material, in this example with porcine small intestine submucosa (SIS) and an active agent connected thereby platelat derived growth factor (PDGF).

The screen becomes inserted and locks thereby the treated Ductus of pure mechanical. With the time the induced second active agent a fabric growth that likewise to the closure leads, during like the described above support structure made from the first material degraded. The elimination of the supporting function of the first material does not lead thereby to an implant failure.

With both embodiments for example the effect can become achieved that a corresponding implant inserted with very young patients loses after few weeks its supporting function and mechanical unstable becomes. The function remains however full obtained by induced fabric growth. Since the treated organs or vessels still grow with young patients, in this way prevented becomes that the not along-growing metallic portions lead removing size due to their relative to the organ or vessel to problems. While conventional

implants can shift at worst, this with implants according to invention excluded is.

#### Literature

A disturbing finding, Int. Neuroradiol. 4: 337-340 (1998)

Bul N et al., on the mechanism for improved passivation by addition OF tungsten tons austenitic steels, Corrosion 39: 491-496 (1983)

Byrne et al., The nature OF thrombosis induced by platinum and tungsten coils in saccular aneurysms. AJNR-19: 29-33 (1997)

Chung JG et al. Stress corrosion cracking behaviour OF tungsten heavy alloys into sodium chloride solution. Corrosion 44: 43 5-442 (1988)

Reul J et al. Corrosion OF tungsten spirals. Intervent. Neuroradiol. 4: 341-342 (1998)

Reul et aluminium-Long-term angiographic and histopathologic findings in experimental aneurysms OF the carotid bifurcation embolized with platinum and tungsten coils. AJNP, 18: 35-42 (1997)

Weill A et al. "Corrosion" OF tungsten spirals.

Yaniamoto A et al. Cytotoxicity evaluation OF 43 metal salts using murine fibroblast and osteoblastic cells. J



Europäisches  
Patentamt  
European Patent  
Office  
Office européen  
des brevets

Claims of DE10118603

Print

Copy

Contact Us

Close

## Result Page

Notice: This translation is produced by an automated process; it is intended only to make the technical content of the original document sufficiently clear in the target language. This service is not a replacement for professional translation services. The esp@cenet® Terms and Conditions of use are also applicable to the use of the translation tool and the results derived therefrom.

1. Biodegradierbares Implant mit einer Support-Struktur aus einem ersten Material, ausgewählt aus der Gruppe der Tungsten, Eisen oder Magnesium als Hauptbestandteil enthaltene Legierungen, bevorzugt Tungsten, welches durch Korrosionsdegradation ganz oder teilweise degradierbar, charakterisiert in dem, dass ein zweites bevorzugt nicht-metallisches Material mit dem ersten Material verbunden ist.
2. Implant gemäß Anspruch 1, charakterisiert in dem, dass das zweite Material geeignet ist, um eine biologische Reaktion zu bewirken, die zu einem Wachstum von körpereigenem Gewebe führt.
3. Implant nach einem der vorhergehenden Ansprüche, charakterisiert in dem, dass das erste Material in Form von Draht, Fasern, Fäden, Schaum, Röhre und/oder Folien vorliegt.
4. Implant nach einem der vorhergehenden Ansprüche, charakterisiert in dem, dass das erste Material und das zweite Material in einer Weise miteinander verbunden sind, dass beide Materialien gleichzeitig für eine umgebende biologische Umgebung zugänglich sind.
5. Implant nach einem der vorhergehenden Ansprüche, charakterisiert in dem, dass die Verbindung des ersten Materials mit dem zweiten Material auf mindestens einer der folgenden Verfahrensmethoden beruht:  
 Gewoben, Spinnweben oder Flechten,  
 Tape,  
 Stick,  
 Thermische Verfahrensmethoden,  
 Photodynamische Verfahrensmethoden inklusive Laser-Schweißen,  
 Chemischer Verbund,  
 Beschichtung.
6. Implant nach einem der vorhergehenden Ansprüche, charakterisiert in dem, dass das zweite Material aus der Materialgruppe ausgewählt ist, die die folgenden umfasst:  
 Synthetische Polymere (bevorzugt Polylactide, Polyglycolide, Polyurethane),  
 Epsilon-caproic Säure, Polybutyrat,  
 Biologische Polymere bevorzugt auf der Basis von Kollagenen (wie Catgut, porcine small intestine submucosa (SIS), Decatel), Fibrin, Polysaccharide, Mucopolysaccharide, Chondroitin Sulfate,  
 Copolymere bestehend aus synthetischen und biologischen Komponenten  
 bimetallisches Hybrid aus Tungsten in Kombination mit Eisen und/oder. Eisenlegierungen oder Zink und/oder, Zinklegierungen  
 sowie auch Kombinationen aus diesen verschiedenen Gruppen (z. B. Polylactide mit Kollagenen).



# **Biodegradable implant, e.g. for sealing defects in blood vessels or the heart, comprises a corrosively degradable tungsten, iron or magnesium alloy support structure bonded with another material**

**Publication number:** DE10118603 (A1)

**Publication date:** 2002-10-17

**Inventor(s):** HAUSDORF GERD [DE]; NIEMEYER MATTHIAS [DE]; PEUSTER MATTHIAS [DE]; HEUBLEIN BERND [DE] +

**Applicant(s):** HAUSDORF GERD [DE]; NIEMEYER MATTHIAS [DE]; HEUBLEIN BERND [DE]; FISCHER ALFONS [DE]; MEYER JOERG [DE] +

**Classification:**


- **international:** **A61L27/04; A61L27/34; A61B17/12; A61F2/02; A61L27/00; A61B17/12; A61F2/02; (IPC1-7): A61L27/04; A61F2/02**


- **European:** A61L27/04; A61L27/34


**Application number:** DE20011018603 20010412


**Priority number(s):** DE20011018603 20010412


**Cited documents:**

 DE19950386 (A1)

 DE19945049 (A1)

 DE19856983 (A1)

 DE19731021 (A1)

 DE19506188 (A1)

**Abstract of DE 10118603 (A1)**

Biodegradable implant comprises a corrosively degradable tungsten, iron or magnesium alloy support structure bonded with another material.

.....  
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide